

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 03-227922  
 (43)Date of publication of application : 08.10.1991

(51)Int.Cl. A61K 31/20  
 A61K 31/20  
 A61K 31/20  
 A61K 31/20  
 A61K 31/20

(21)Application number : 02-018001  
 (22)Date of filing : 30.01.1990

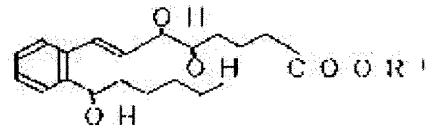
(71)Applicant : TEIJIN LTD  
 (72)Inventor : HASATO ATSUO  
 KATO YOSHINORI  
 KUROZUMI SEIJI  
 NAGATA IKUO  
 KOMORIYA KEIJI  
 IKEGAMI SHIRO

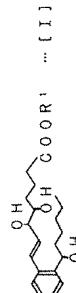
## (54) DISEASE REMEDYING AGENT CONTAINING LIPOXIN DERIVATIVE AS ACTIVE COMPONENT

### (57)Abstract:

**PURPOSE:** To provide a leukotriene B<sub>4</sub> antagonist containing a lipoxin A derivative, having leukotriene B<sub>4</sub> antagonistic action and useful as an anti-allergic agent, etc.

**CONSTITUTION:** A lipoxin A derivative of formula (R<sub>1</sub> is H or methyl) is used as an active component. The compound of formula is effective for the remedy and prevention of allergic diseases to which leukotriene B<sub>4</sub> is assumed to be one of the causative substances, such as bronchial asthma, nasal allergy, ophthalmia and atopic dermatitis, inflammatory diseases such as rheumatic arthritis and gout and diseases to cause a lesion containing large amount of leukotriene B<sub>4</sub>, such as psoriasis and acute myocardial infarction. The compound of formula is administered by oral administration, parenteral administration (e.g. transrectal infusion, subcutaneous injection, intramuscular injection, intravenous injection or transcutaneous administration) or inhalation.





⑨ 日本国特許庁 (JP) ⑪ 特許出願公開

## ⑫ 公開特許公報 (A) 平3-227922

⑥ Int.Cl. 5  
A 61 K 31/20  
識別記号 庁内整理番号  
AED 6971-4C  
ABE ABC  
※ 審査請求 未請求 請求項の数 5 (全5頁)

### ⑤発明の名称 リボキシン誘導体を有効成分とする疾患治療剤

⑦特 願 平2-18001

⑧出 願 平2(1990)1月30日

⑨発 明 者 羽 里 篤 夫 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社東京研究所センター内

⑩発 明 者 加 藤 喜 規 二 東京都千代田区内幸町2丁目1番1号 帝人株式会社内

⑪発 明 者 黒 住 精 雄 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社東京研究所センター内

⑫発 明 者 永 田 那 雄 大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号

⑬代理人 帝 人 株 式 会 社  
前 田 純 博

最終頁に統く

在、これらの種々の生物活性を示すロイコトリエンB<sub>4</sub>は気管支喘息、鼻アレルギー、腎炎症、アトピー性皮膚炎などのアレルギー性疾患や、リウマチ性関節炎、過風、大腸炎、肝炎、腎炎等の炎症性疾患の原因の1つとなることが知られている。

一方、乾癬や急性心筋梗塞の病変中にLTB<sub>4</sub>が多量にみられることが最も最近の研究で明らかになっている。

リボキシンA誘導体を有効成分とするロイコトリエンB<sub>4</sub>、抗炎症剤、及び抗アレルギー剤、抗炎症剤、抗炎症剤、心筋梗塞治療剤である。

本発明における上記式〔I〕で表わされる化合物は本発明者らの内の一人である池上によつて日本薬学会第108年会〔(1988年度)〕要旨集6E 08-11-2)においてその合成について発表された化合物であるが、その生物活性については全く知られていない。

- 3 -

- 4 -

### 4. 上記式〔I〕で表わされるリボキシンA誘導体を有効成分とする疾患治療剤

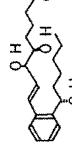
### 5. 上記式〔I〕で表わされるリボキシンA誘導体を有効成分とする心筋梗塞治療剤。

### 3. 発明の詳細な説明

〈差異上の利用分野〉  
本発明はリボキシン誘導体を有効成分とするロイコトリエンB<sub>4</sub>、抗炎症剤に関する。更に詳細には、本発明はリボキシンA誘導体を有効成分とする抗アレルギー剤、抗炎症剤、および心筋梗塞治療剤に関する。

### 〈技術分野〉

### 1. 下記式〔I〕



リボキシン誘導体を有効成分とする本発明者は、リボキシンナーゼにより產生されるロイコトリエンB<sub>4</sub>に拮抗する化合物について、リボキシンA誘導化合物を中心にして研究した結果、本発明における化合物がかかる目的を達成し得ることを見出し、本発明に到達したものである。

〈発明の構成および効果〉  
本発明は、下記式〔I〕を有しており、例えばラットのカゼイン翻訳による腎機能検出細胞のロイコトリエンB<sub>4</sub>による選択を抑制することが本発明で明らかにされている。

〈発明の目的〉  
本発明者は、リボキシンナーゼにより产生されるロイコトリエンB<sub>4</sub>に拮抗する化合物について、リボキシンA誘導化合物を中心にして研究した結果、本発明における化合物がかかる目的を達成し得ることを見出し、本発明に到達したものである。

〈発明の概要〉  
本発明は、下記式〔I〕で表わされる上記式〔I〕で表わされるリボキシンA誘導体を有効成分とする疾患治療剤を有しており、例えばラットのカゼイン翻訳による腎機能検出細胞のロイコトリエンB<sub>4</sub>による選択を抑制することが本発明で明らかにされている。

シニトール、カルボキシメチルセルロースなどと配合される。製剤操作は常法に従って行なわれるが、上記以外の割離化のための高分子、例えはスルファン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、グリセリンのような割離剤を含有している。

経口投与のための液体製剤は、例えば乳化剤、溶剤剤、懸濁剤、シロップあるいはキシリトールを含む。これらの製剤は一般的に用いられる薬学的に計算しうる組合、例えばは水あるいは濃縮バラフインを含む。

経口投与のための液体制剤は、例えばココナツ油、大豆油、トココナツ油、分割ココナツ油、大豆油、トココナツ油、分割ココナツ油として用いることとする。この脂肪酸は、例えばセルロースアセテートフラー

ム、ヒドロキシプロピルメチルセルロースタレート、ヒドロキシプロピルタレート、スチレート、ポリビニルアルコールタレート、スチレート、無水マレイン酸共重合体あるいはメタクリル酸

メタクリル酸メチル共重合体の如き脂溶性物質の

1. 発明の名稱 リボキシン誘導体を有効成分とする疾患治療剤

2. 特許請求の範囲

〔式中、R<sub>1</sub>は水素原子またはメチル基を表わす。〕

で表わされるリボキシンA誘導体を有効成分とするロイコトリエンB<sub>4</sub>、抗炎症剤。

2. 上記式〔I〕で表わされるリボキシンA誘導体を有効成分とする抗アレルギー剤。

3. 上記式〔I〕で表わされるリボキシンA誘導体を有効成分とする抗炎症剤。

〔式中、R<sub>1</sub>は水素原子またはメチル基を表わす。〕

で表わされるリボキシンA誘導体を有効成分とするロイコトリエンB<sub>4</sub>、抗炎症剤。

2. 上記式〔I〕で表わされるリボキシンA誘導体を有効成分とする抗アレルギー剤。

3. 上記式〔I〕で表わされるリボキシンA誘導体を有効成分とする抗炎症剤。

有機溶媒あるいは水中溶液を吹き付けて脂溶性被覆をほどこして脂溶性製剤として製剤化することができる。散剤、顆粒剤などの脂溶性固形製剤はカプセルで包むこともできる。

また、この液体製剤はセラチンのような吸収される物質でつくられたカプセルに入れて投与してもよい。

直腸内投与のための固体製剤としては、1つままたは以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により製造される坐薬が含まれる。

非経口投与の製剤は、無菌の水あるいは井水溶性製剤、脂溶剤、または乳酸剤として与えられる。非水性の溶液または懸濁剤は、例えばプロピルグリコール、ポリエチレングリコールまたはオリーブ油のような植物油、オレイン酸エチルのような注射用の有機エステルを実験的に評定し合う結果とする。このような製剤はまた防腐剤、殺虫剤とする。

ゴール、カルボキシビニルポリマー、天然ゴム系粘着剤、アクリル酸エステルアクリル酸共重合からなる粘着剤等を使用できる。

本発明に用いられる溶解助剤としては、主薬を溶解し、經皮吸収を促進するものが使用され、例えば、エタノール、ソフロバノール、ベンジルアルコール等のアルコール類；プロビレングリコール、エチレングリコール等のグリコール類；炭酸プロピレン；乳酸エチル、アセビン酸ジイソロビル、セバシン酸ジエチル、ミリストン酸イソブロビル、トリアセチル等の脂肪酸エステル類；ユーカリ油等の植物油類；N-メチルビロドリド等があげられる。これらの化合物は单独では2種以上の配合物として用いることができる。

本発明に用いられる吸收促進剤としては、ビログルタミン酸ドデシルエステル等のビログルタミン酸エステル類等があげられる。

本発明における化合物の投与量は投与を受ける対象の状態、年令、性別、体质、投与経路等により異なるが、通常約0.1mg～1000mg／体重／日の

乳 脣 活性成分 1gあるいは 5g  
28.0%

ジャガイモデンアン 8.0%

ボリビニルビロドリド 11.8%

ステアリン酸マグネシウム 37.7%又は 38.1%

活性成分 1gあるいは 5g  
20.5%

セラミセルロース 19.5%

無定形珪藻 5.9%

20.4%あるいは 20.5%

繊維かく粉末化した形の活性成分、微晶セルロースおよび未プレスの無定形珪藻を十分に混合し、堅質ゼラチンカプセルに詰めた。

有効成分として1-(7-カルボキシ-3,4-ヒドロキシ-1E-ヘブテニル)-2-(1-ヒドロキシヘキル)ベンゼンを用いた。

活性成分、乳酸およびジャガイモデンアンを混合し、これをボリビニルビロドリンドの20%エタノール溶液で均等に溶解させ、20mmメッシュのフィルターを通り、45℃にて乾燥させ、かつ再び15mmのメッシュのフレイを過した。こうして粗た颗粒をステアリン酸マグネシウムを混和し、輪削に圧縮した。

活性成分として、1-(7-カルボキシ-3,4-ヒドロキシ-1E-ヘブテニル)-2-(1-ヒドロキシヘキル)ベンゼンを用いた。

活性成分として粗た颗粒をステアリン酸マグネシウムを混和し、輪削に圧縮した。

活性成分として、1-(7-カルボキシ-3,4-ヒドロキシ-1E-ヘブテニル)-2-(1-ヒドロキシヘキル)ベンゼンを用いた。

活性成分として粗た颗粒をステアリン酸マグネシウムを混和し、輪削に圧縮した。

有効成分としては1-(7-カルボキシ-3,4-ヒドロキシ-1E-ヘブテニル)-2-(1-ヒドロキシヘキル)ベンゼンを用いた。

活性成分としては1-(7-カルボキシ-3,4-ヒドロキシ-1E-ヘブテニル)-2-(1-ヒドロキシヘキル)ベンゼンを用いた。

活性成分としては1-(7-カルボキシ-3,4-ヒドロキシ-1E-ヘブテニル)-2-(1-ヒドロキシヘキル)ベンゼンを用いた。

活性成分としては1-(7-カルボキシ-3,4-ヒドロキシ-1E-ヘブテニル)-2-(1-ヒドロキシヘキル)ベンゼンを用いた。

活性成分としては1-(7-カルボキシ-3,4-ヒドロキシ-1E-ヘブテニル)-2-(1-ヒドロキシヘキル)ベンゼンを用いた。

活性成分としては1-(7-カルボキシ-3,4-ヒドロキシ-1E-ヘブテニル)-2-(1-ヒドロキシヘキル)ベンゼンを用いた。

活性成分としては1-(7-カルボキシ-3,4-ヒドロキシ-1E-ヘブテニル)-2-(1-ヒドロキシヘキル)ベンゼンを用いた。

活性成分としては1-(7-カルボキシ-3,4-ヒドロキシ-1E-ヘブテニル)-2-(1-ヒドロキシヘキル)ベンゼンを用いた。

活性成分としては1-(7-カルボキシ-3,4-ヒドロキシ-1E-ヘブテニル)-2-(1-ヒドロキシヘキル)ベンゼンを用いた。

第1頁の続き

⑤Int.Cl.5  
A 61 K 31/20  
ABS  
ADA

⑦発明者 小森谷 恵司 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社東京研  
究センター内  
⑧発明者 池上 四郎 東京都八王子市北野台4-1-11